

抗がん剤治療関連心筋障害の診療における心エコー図検査の手引簡易版

執筆者（執筆順）	大西哲存 兵庫県立姫路循環器病センター
	福田優子 兵庫県立がんセンター
	宮崎彩記子 順天堂大学
	山田博胤 徳島大学
	田中秀和 神戸大学
	坂本二郎 天理よろづ相談所病院
	大門雅夫 東京大学
	泉 知里 国立循環器病研究センター
監修	野中顕子 兵庫県立がんセンター
編集	日本心エコー図学会 ガイドライン委員会
外部評価委員	中谷敏 済生会千里病院
	赤石誠 ウェルエイジング京橋 循環器クリニック

抗がん剤治療関連心筋障害の診療における心エコー図検査のプロトコル

がん専門医と循環器医が連携して患者を診療していく「腫瘍循環器学（Onco-Cardiology）」の重要性が高まる中、がん治療における心エコー図検査の役割が急速に広がっているが、臨床の現場における対処は施設ごとに様々であり、系統だった指針がないまま手探りで検査を行っているのが現状である。まだエビデンスが不十分な分野ではあるものの、臨床の現場でのおおまかな指針となるものが必要と考えられ、この手引を作成するに至った。

(1) 抗がん剤治療関連心筋障害発症の危険因子

表 1：抗がん剤治療関連心筋障害発症の危険因子

抗がん剤に伴う危険因子	患者背景の危険因子
高用量アントラサイクリン系抗がん剤（ドキソルビシン 250mg/m ² 以上、エピルビシン 600mg/m ² 以上など） HER2 阻害薬（トラスツズマブなど） VEGFR 阻害薬（パゾパニブなど） BRAF 阻害剤（タブラフェニブなど） 免疫チェックポイント阻害剤	65 歳以上の高齢者または 15 歳未満 冠動脈疾患の既往 慢性心不全・心筋症の既往 高血圧・糖尿病・喫煙・肥満のうち 2 つ以上を有する症例 アントラサイクリン系抗がん剤の既往または同時併用

(2) 推奨される心エコー図検査の施行時期

表 2 にフォローアップ心エコー図検査の頻度のめやす、表 3 に代表的な抗がん剤について示す。ただし、それ以外でも、臨床症状出現時、胸部 XP や胸部 CT で治療前に比べて心陰影の拡大傾向があるときなど、临床上必要な時に適宜心エコー評価を考慮する。

表 2 抗がん剤の種類によるフォローアップ心エコー図検査の頻度のめやす

	治療前	治療中	治療後
アントラサイクリン系抗がん剤	必須	投与総量（注 1）が 240mg/m ² を超えた時点（注 2） 500 mg/m ² を超えた時点（注 2） 治療終了時	治療終了後 6 ヶ月、12 か月 その後必要に応じて（図 1・表 3・表 4 参照）
抗 HER2 抗体薬	必須	3 ヶ月毎 治療終了時	治療終了時に LVEF/GLS の低下 なければフォロー終了
HER2 以外の分子標的薬	必須	各薬剤の適正使用ガイドの記載(注 3) を参考に、临床上推奨された場合(注 4) 治療終了時	治療終了時に LVEF/GLS の低下 なければフォロー終了
免疫チェックポイント阻害薬	必須	治療終了時	治療終了時に LVEF/GLS の低下 なければフォロー終了

注1) 上記用量はドキソルビシン換算（例えば、エピルビシンのドキソルビシンに対する心毒性相対頻度は0.66のため、ドキソルビシン 240mg/m²はエピルビシンでは約 360mg /m²となる）

注2) 抗がん剤の投与量が把握しにくい場合は、フォローアップ期間の目安として、3ヶ月に1回程度とする

注3) 付表を参照。ただし、適正使用ガイドに記載のエコー推奨頻度は、エビデンスのあるものばかりではなく多くが各薬剤の試験デザインの際の心エコースケジュールを流用したものであり、記載されている時期全てにフォローアップ心エコー図検査を行うことは、現実的ではない。

注4) 臨床症状出現時、胸部 XP や胸部 CT で治療前に比べて心陰影の拡大傾向があるときなど。

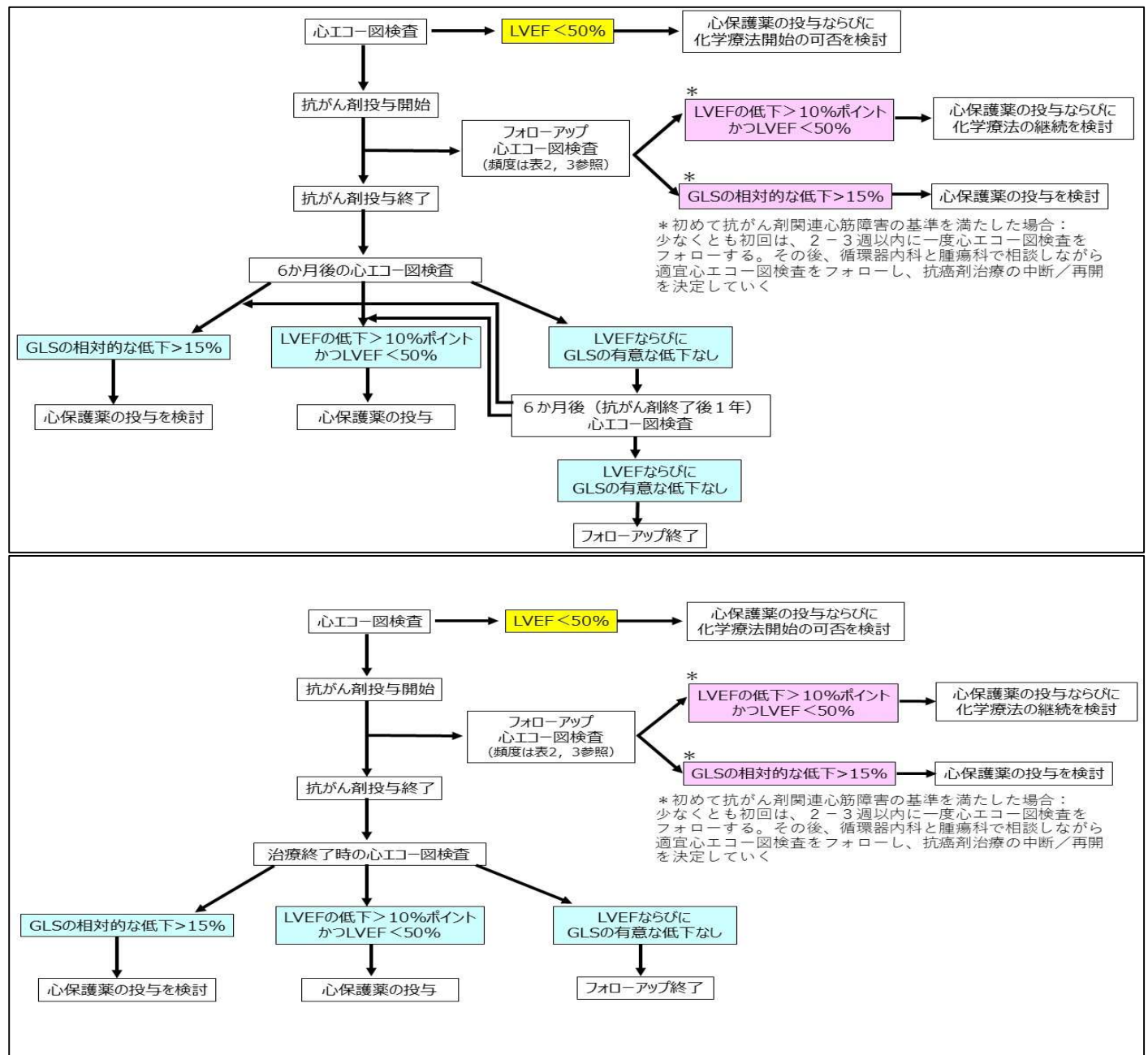
表3：代表的な抗がん剤におけるフォローアップ時期

	商品名	一般名（略語）	推奨心エコータイミング
アントラサイクリン系	アドリアシン	ドキソルビシン（DXR・ADM・ADR）	治療前、240mg/m ² 、500mg/m ² 、終了時、終了後6か月、12か月
	テラルビシン	ピラルビシン（THP）	治療前、400mg/m ² 、800mg/m ² 、終了時、終了後6か月、12か月
	エピルビシン ファルモルビシン	ファルモルビシン（EPI）	治療前、360mg/m ² 、900mg/m ² 、終了時、終了後6か月、12か月
	ドキシル	ドキソルビシン塩酸塩リポソーム製剤（PLD）	治療前、240mg/m ² 、500mg/m ² 、終了時、終了後6か月、12か月
抗HER2抗体	ハーセプチン	トラスツズマブ	治療前、投与継続中は3ヶ月ごと、終了時
	カドサイラ	トラスツズマブエムタンシン	
HER2 以外の分子標的薬	レンビマ	レンバチニブ	治療前、その後は臨床上推奨された場合*、終了時
	ヴォトリエント	パゾパニブ	
	タグリッソ	オシメルチニブ	
	タフィンラー・メキニスト	タブラフェニブ・トラメチニブ	
	アバスチン	ベバシズマブ	
	スーテント	スニチニブ	
	タイケルブ	ラパチニブ	
免疫チェックポイント阻害剤	ヤーボイ	イピリムマブ	治療前、終了時
	オブジーボ	ニボルマブ	
	キイトルーダ	ペムブロリズマブ	
	ペバンチオ	アベルマブ	
	テセントリク	アテゾリズマブ	
	イミフィンジ	デュルバルマブ	

*：表2の注4参照

表4 抗がん剤治療後のフォローアップ期間の目安

	フォローアップ期間
抗がん剤治療中および治療後に、心機能低下などにより心保護薬の投与や抗がん剤プロトコルの見直しを行った症例	一生涯（1年に1回程度を目安に）
アントラサイクリン系抗がん剤使用例だが、治療中および治療後6ヶ月後の検査で心機能に異常を認めなかった症例	抗がん剤治療後1年で異常なければフォローアップ終了
アントラサイクリン系抗がん剤未使用例で、治療中および治療終了時の検査で心機能に異常を認めなかった症例	フォローアップ終了
症状出現時・他の検査で異常が見られた時	適宜



(3) 心エコー図検査の検査項目と基準

① 検査項目

i) 治療前：通常の心エコー図検査で測定する項目は全て必須項目である。特に LVEF 計測は抗がん剤治療関連心筋障害の定義そのものにも含まれているため、最重要項目である。また、左室心筋障害のより鋭敏な指標として GLS が推奨されており、計測が可能な施設では GLS も必須項目である。

ii) 治療中：すべての患者に綿密なフォローアップを行うことは検査室のマンパワーの点からも難しい。したがって、必須項目としては、抗がん剤治療関連心筋障害の定義にも見られる左室収縮能の評価、および心不全の早期発見に有用とされる指標に限定する（表 5）。

iii) 治療終了後のフォローアップ時：治療前と同様

表 5 抗がん剤治療中の心エコー図検査のフォローアップ項目

必須項目	代用として使用可能
<ul style="list-style-type: none">● ディスク法による左室駆出率● 左室拡張末期径／左室収縮末期径● 左室拡張期指標（E/A、E/e'）● 三尖弁逆流血流速度● GLS（ただし施設の状況による）	<ul style="list-style-type: none">● s'、MAPSE（GLS の代用として）

E：拡張早期僧帽弁通過血流速度、A：心房収縮期僧帽弁通過血流速度、e'：拡張早期僧帽弁輪運動速度、GLS：global longitudinal strain、MAPSE：僧帽弁輪収縮期移動距離、s'：収縮期僧帽弁輪運動速度

② LVEF と GLS の基準値

- 「LVEF がベースラインよりも 10%ポイントを超えて低下し、かつ LVEF が 50%を下回る」時に抗がん剤治療関連心筋障害と診断
(例：LVEF57%→46%：基準を満たす。LVEF57%→49%、LVEF65%→54%：基準を満たさない)
- 「GLS がベースラインと比較し相対的に 15%以上低下」した時に、たとえ有意な LVEF の低下を認めなくても、抗がん剤による心毒性（潜在性の左室心筋障害があり）が始まっていると判断
(例：25%→21%：16%減で基準を満たす、25%→22%：12%減で基準満たさず)
- 「GLS のベースラインと比較した相対的低下が 8%未満」であれば、抗がん剤投与による心毒性は認めない（潜在性の左室心筋障害はなし）と判断

(3) 心エコー図検査の現場における注意事項

① 前回計測値・ベースライン計測値の確認

- 心エコー施行歴がある症例においては、検査前に前回およびベースラインの計測値ならびに画像の確認を行う。

② 計測値の妥当性について確認

- 心エコー図計測値については、十分な経験を積んだ検者が視覚的な評価と一致しているか確認を行う。
- 心エコー計測値について、化学療法の変更に関わるような大きな変化がある場合、あるいは計測値そのものの精度に疑念が生じる場合には、再計測、あるいは必要に応じて心エコー専門医あるいは専門技師によって測定値の妥当性について検討する。

③ 同一機種による計測

- 特に GLS の計測に関しては、ベンダー間で計測値に違いがあることが報告されているため、同一症例の計測については、可能な範囲で同じメーカーの超音波診断装置で検査することが望ましい。ただし、各施設の資材の点から困難な場合は、この限りではない。

④ 同一検者による計測

- 同一症例については同じ検者が繰り返し検査を担当することが望ましい。ただし、各施設の人員配置の点から困難な場合は、この限りではない。

⑤ 精度管理のための保守点検

- 少なくとも 1 年に一回は LVEF や GLS の検者内ならびに検者間誤差を確認し、施設としての精度管理に努める

⑥ 画像の保存

- 心エコーの静止画ならびに動画は画像サーバーに保存し、適宜画像閲覧ならびに再計測を行えるよう設備を整える。

補足： 放射線治療後の心血管疾患（RIHD）のフォローアップ

放射線治療前、治療中に必ずしもルーチンに心エコー図検査を行う必要はない。

治療後に関しては、放射線性心障害は多くの場合数年、もしくは10年以上の年月を経てから顕在化することが多いため、定期的な診察ならびにリスクファクターの評価が重要である。高リスクの症例には、放射線治療後5年目頃から冠動脈病変を中心とした評価を開始すべきであり、弁膜症はそれよりも遅れて発症するため、心エコー図検査による長期間のフォローアップが必要である。

放射線治療後のフォローアップに関しては、定期的なフォローが望ましいが、その頻度や検査に関してはエビデンスが不足しており、今後新たな知見の集積が望まれる。

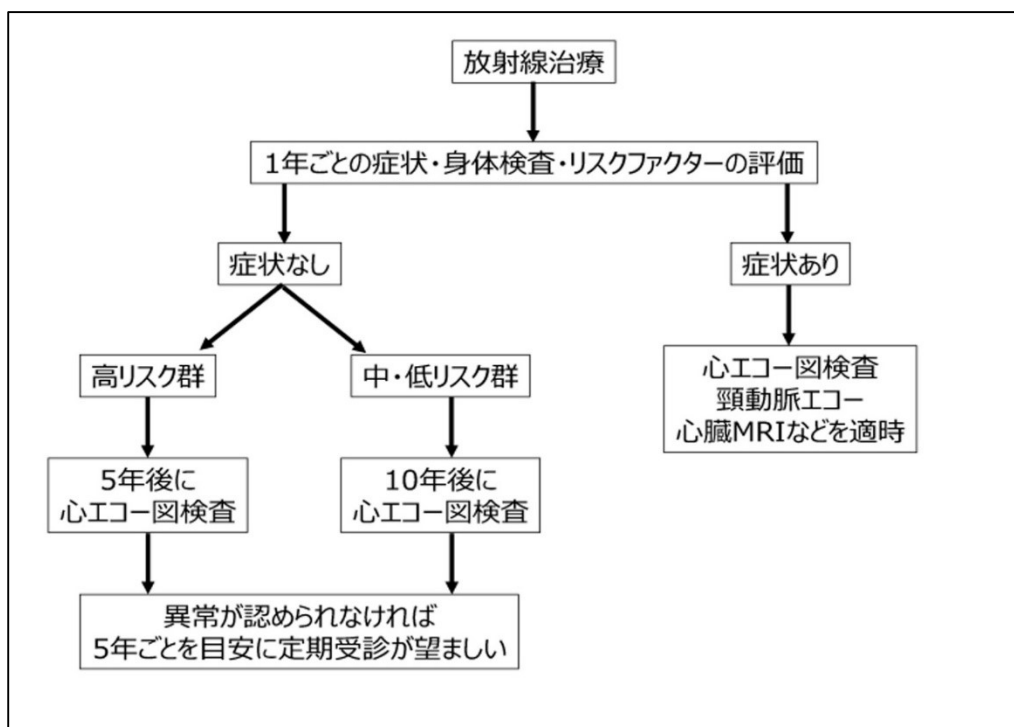


図2 放射線治療後のフォローアップ

付表) 各抗がん剤におけるフォローアップ心エコー図検査に関する各薬剤の適正使用ガイドの記載事項

	商品名	一般名 (略語)	各薬剤の適正使用ガイドの記載事項
抗 HER2 (ERBB2)抗体	ハーセプチン	トラスツズマブ	治療前、治療中は3ヶ月ごと
	カドサイラ	トラスツズマブエムタンシン	記載なし
	パージェダ	ベルツズマブ	ハーセプチンと併用療法であり、ハーセプチンに準ずる
HER2 以外の分子標的薬 (主なターゲット)			
VEGFR	アバスチン	ベバシズマブ	乳がんでは治療前
VEGFR、PDGFR、c-Kit	ヴォトリエント	パゾパニブ	治療前は必須、1ヶ月目と3ヶ月目は「臨床上推奨された場合」
VEGFR、FEFR、RET、KIT、PDGFR	レンビマ	レンバチニブ	治療前
VEGFR、PDGFR、c-kit など	スーテント	スニチニブ	治療前、1ヶ月目、投与ごとに1ヶ月目
Raf、VEGFR、PDGFR、RET など	ネクサバル	ソラフェニブ	記載なし
VEGFR	インライタ	アキシチニブ	治療前、2サイクル目 day1 の、43日目。以後2サイクルごと
VEGFR	サイラムザ	ラムシルマブ	記載なし
VEGFR、TIE、PDGFR、FGFR、KIT、RET、RAF-1、BRAF	スチバーガ	レゴラフェニブ	記載なし
bcr-Abl、Abl、PDGFR、KIT	グリベック	イマチニブ	記載なし
EGFR、HER2	タイケルブ	ラパチニブ	適宜

EGFR	タグリッソ	オシメルチニブ	記載なし
bcr-Abl、Abl、PDGFR、KIT	タシグナ	ニロチニブ	記載なし
bcr-Abl、Abl、PDGFR、KIT、Srcファミリー	スプリセル	ダサチニブ	記載なし
EGFR	イレッサ	ゲフィチニブ	記載なし
EGFR	タルセバ	エルロチニブ	記載なし
EGFR	アービタックス	セツキシマブ	記載なし
BRAF	タフィンラー	タブラフェニブ	治療前、3週、12週、24週、以後12週ごと
BRAF	ビラフトビ	エンコラフェニブ	記載なし、メクトビの併用の際はメクトビに準ずる
MEK	メキニスト	トラメチニブ	治療前、3週、12週、24週、以後12週ごと
MEK	メクトビ	ビニメチニブ	治療前、day 29, 57, 141, 225, 253、以降28日ごと
免疫チェックポイント阻害剤			
抗CTLA-4抗体	ヤーボイ	イビリムマブ	記載なし
抗PD-1抗体	オプジーボ	ニボルマブ	記載なし
	キイトルーダ	ペムブロリズマブ	記載なし
抗PD-L1抗体	ベバンチオ	アベルマブ	治療前、2サイクルごと
	テセントリク	アテゾリズマブ	治療前、2サイクル目
	イミフィンジ	デュルバルマブ	記載なし

HER2：ヒト上皮成長因子受容体 2、VEGFR：血管内皮増殖因子受容体、PDGFR：血小板由来増殖因子受容体、c-Kit：幹細胞因子受容体、FEFR：線維芽細胞増殖因子、BRAF：v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1、EGFR：上皮成長因子受容体、CTLA-4：cytotoxic T-lymphocyte antigen 4、PD-1：programmed cell death protein 1、PD-L1：Programmed death-ligand 1